

1/19/1

DIALOG(R)File 347:JAPIO

(c) 2004 JPO & JAPIO. All rts. reserv.

05713684 **Image available**

PRODUCTION OF TRIAZOLOQUINOXALINE DERIVATIVE

PUB. NO.: 09-328484 [JP 9328484 A]

PUBLISHED: December 22, 1997 (19971222)

INVENTOR(s): HIRAYAMA NAOKI
KATO TETSUYAAPPLICANT(s): TORAY IND INC [000315] (A Japanese Company or Corporation),
JP (Japan)

APPL. NO.: 08-145709 [JP 96145709]

FILED: June 07, 1996 (19960607)

INTL CLASS: [6] C07D-487/04; C07D-487/04; C07D-487/04; A61K-031/445;
A61K-031/495; A61K-031/55; C07D-487/04; C07D-241/40;
C07D-249/08; C07D-487/04; C07D-235/30; C07D-249/08;
C07D-487/04; C07D-243/14; C07D-249/08JAPIO CLASS: 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY -- Organic Compounds); 14.4 (ORGANIC
CHEMISTRY -- Medicine)

ABSTRACT

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject derivative useful as e.g. an antiinflammatory agent or antiallergic agent in an industrially advantageous way by reaction of a specific triazoloquinoxaline compound with a phenyl group-bearing nitrogen- containing heterocyclic compound and a dihaloalkane.

SOLUTION: This triazoloquinoxaline derivative of formula III is obtained by reaction of a triazoloquinoxaline compound of formula I (R^(sup 1) is H, a lower alkyl, (substituted) aryl, heterocycle or cycloalkyl; W is a valence bond, (substituted) methylene or (substituted) ethylene; R^(sup 2) is H, a lower alkyl, lower alkoxy or halogen) with a compound of formula II ((n) is an integer of 1-3; a broken line portion is a single or double bond; Z is C or N; Ar is H, a (substituted) aryl or heterocycle; B is O, a (substituted) aryl or heterocycle) (e.g. 4-diphenylmethylenepiperidine) and a compound of the formula X-A-X' (X and X' are each I, Br or Cl; A is an alkylene) (e.g. 1-bromo-3-chloropropane).

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-328484

(43) 公開日 平成9年(1997)12月22日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 4 5		C 0 7 D 487/04	1 4 5
	1 3 9			1 3 9
	1 5 2			1 5 2
// A 6 1 K 31/445			A 6 1 K 31/445	
31/495	A B E		31/495	A B E
審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 11 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-145709

(22) 出願日 平成8年(1996)6月7日

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 平山 直樹

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社
基礎研究所内

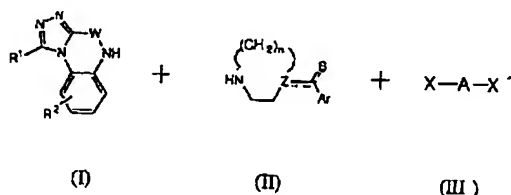
(72) 発明者 加藤 徹哉

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社
基礎研究所内

(54) 【発明の名称】 トリアゾロキノキサリン誘導体の製造方法

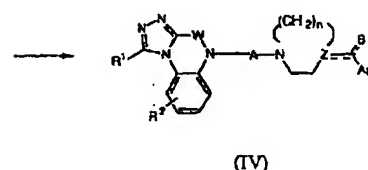
(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】式(I)の化合物と式(II)の化合物と式(III)の化合物とを同一反応液中にて同時に反応させることを特徴とした抗炎症剤、抗アレルギー剤として有用な式(IV)のトリアゾロキノキサリン誘導体の新規製造法。



ZはCまたはNを；X、X'はI、BrまたはClを；
…は単結合もしくは二重結合を；BはOまたはアリール
もしくは複素環を；Arは水素、アリールもしくは複素
環を；R¹、R²は水素、低級アルキル等を；nは1～3
の整数を；表す]

【効果】製造工程の短縮された本発明の製造法を用いる
ことにより、従来の製造法と比較して大幅に向上した収
率で目的化合物を製造することができる。また、収率の
向上と製造工程の短縮により製造費用の削減と操作性の
改善が期待できる。

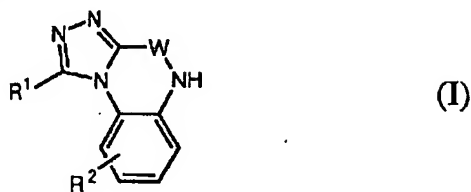


〔式中、Wは原子価結合、メチレンまたはエチレンを；

【特許請求の範囲】

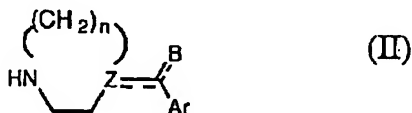
【請求項1】式(I)

【化1】



(式中、R¹ は水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、複素環、又はシクロアルキルを表し、W は原子価結合、置換もしくは非置換のメチレン、又は置換もしくは非置換のエチレンを表し、R² は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンを表す)で示される化合物と式(II)

【化2】



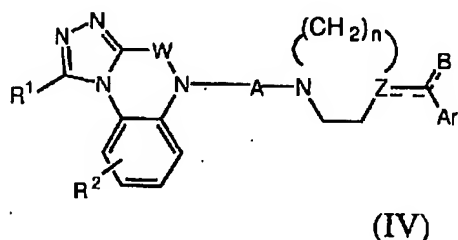
(式中、nは1~3の整数を表し、…は単結合もしくは二重結合を表し、Zは炭素、又は窒素を表し、Arは水素、置換もしくは非置換のアリール、又は複素環を表し、Bは酸素、置換もしくは非置換のアリール、又は複素環を表す)で示される化合物と式(III)

【化3】



(式中、XとX'は独立してヨウ素、臭素、または塩素を表し、Aは直鎖もしくは分枝アルキレンを表す)で示される3種類の化合物を混合して同一反応液中にて同時に反応させて式(IV)

【化4】



(式中、R¹、R²、A、B、W、Z、n、Ar、…は前記と同じである)で示されるトリアゾロキノキサリン誘導体の製造方法。

【請求項2】反応に際し、塩基としてナトリウムアミド、リチウムアミド、カリウム *n*-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、*n*-ブチルリチウム、または臭化メチルマグネシウムを用いることを特徴とする請求項1記載のトリアゾロキノキサリン誘導体の製造方法。

【請求項3】反応に際し、溶媒としてジメチルスルホキ

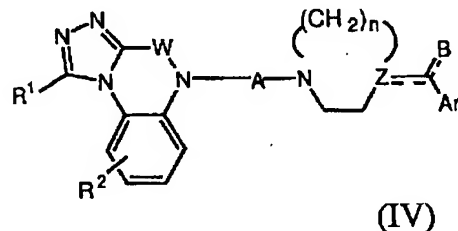
シド、テトラヒドロフラン、ヘキサメチルホスホルアミド、またはN,N-ジメチルホルムアミドを用いることを特徴とする請求項1記載のトリアゾロキノキサリン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】抗炎症剤、抗アレルギー剤として有用な式(IV)

【化5】

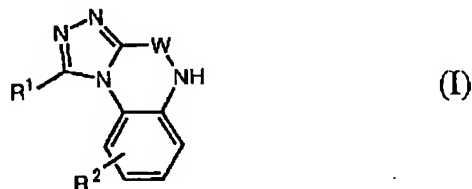


(式中、R¹、R²、A、B、W、Z、Ar、n、…は前記と同じである)で示されるトリアゾロキノキサリン誘導体の新規製造法に関する。

【0002】

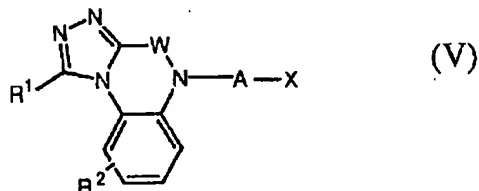
【従来の技術】式(IV)で示されるトリアゾロキノキサリン誘導体の製造法としては、以下の2種類の方法がある。第一の方法は式(I)

【化6】



(式中、R¹ は水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、複素環、またはシクロアルキルを表し、Wは直接結合、置換もしくは非置換のメチレン、または置換もしくは非置換のエチレンを表し、R² は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲンを表す)で示される化合物から式(V)

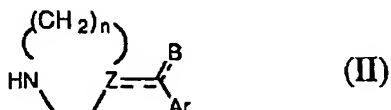
【化7】



(式中、R¹ は水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、複素環、またはシクロアルキルを表し、Wは直接結合、置換もしくは非置換のメチレン、または置換もしくは非置換のエチレンを表し、R² は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲンを表し、Aは直鎖もしくは分枝したアルキレンを表し、Xはヨウ

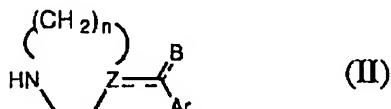
素、臭素、または塩素を表す)で示される化合物を製造して単離する。その後、式(V)で示される化合物と式(II)

【化8】



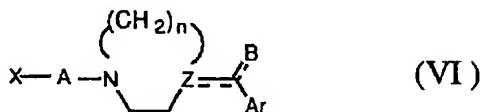
(式中、nは1~3の整数を表し、…は単結合もしくは二重結合を表し、Zは炭素、または窒素を表し、Arは水素、置換もしくは非置換のアリール、または複素環を表し、Bは酸素、置換もしくは非置換のアリール、または複素環を表す)で示される化合物を反応させて式(IV)で示される化合物を製造する(国際公開92018505号公報参照)。式(I)から式(IV)で示される化合物までの総合収率は12~41%である。第二の方法は式(II)

【化9】



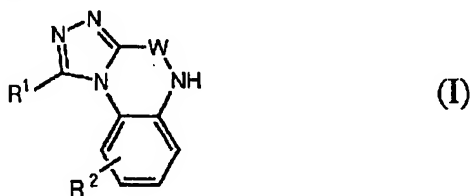
(式中、nは1~3の整数を表し、…は単結合もしくは二重結合を表し、Zは炭素、または窒素を表し、Arは水素、置換もしくは非置換のアリール、または複素環を表し、Bは酸素、置換もしくは非置換のアリール、または複素環を表す)で示される化合物から式(VI)

【化10】



(式中、Aは直鎖もしくは分枝したアルキレンを表し、Xはヨウ素、臭素、または塩素を表し、nは1~3の整数を表し、…は単結合もしくは二重結合を表し、Zは炭素、または窒素を表し、Arは水素、置換もしくは非置換のアリール、または複素環を表し、Bは酸素、置換もしくは非置換のアリール、または複素環を表す)で示される化合物を製造して単離する。その後、式(VI)で示される化合物と式(I)

【化11】



(式中、R¹は水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、複素環、またはシクロアルキルを表し、Wは直接結合、置換もしくは非置換のメチレン、または置換もしくは非置換のエチレンを表し、R²は水素、低

級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲンを表す)で示される化合物を反応させて式(IV)で示される化合物を製造する(国際公開92018505号、特再平6-509839号公報参照)。式(II)から式(IV)で示される化合物までの総合収率は49~55%である。

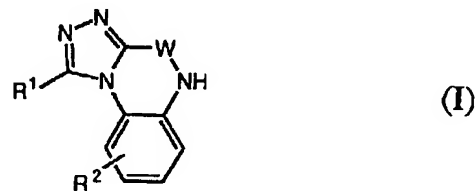
【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記の2種類の製造方法に従って式(I)あるいは式(II)の化合物から式(IV)の化合物を製造した場合の総合収率は12~55%であり非常に低い。また、これらの方法では、式(I)あるいは式(II)の化合物から出発して2工程以上かけて式(IV)の化合物を製造しており製造工程が長い。しかも各工程においては使用する反応剤、溶媒、反応装置がすべて異なるために、工程間で連続して反応を行うことができない。各工程においては次の工程に移るために生成物を単離する必要があるため操作が複雑である。工程間で生成物の単離を繰り返すことが収率を低下させている原因でもある。また、製造工程が長くなると製造に伴う人件費や製造設備の設置、維持に伴う費用が嵩む。トリアゾロキノキサリン誘導体(IV)を高収率で、しかも短縮された製造工程で製造できる方法が求められている。

【0004】

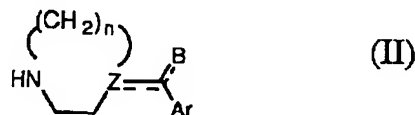
【課題を解決するための手段】本発明は式(I)

【化12】



(式中、R¹は水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、複素環、またはシクロアルキルを表し、Wは原子価結合(直接結合)、置換もしくは非置換のメチレン、または置換もしくは非置換のエチレンを表し、R²は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲンを表す)で示される化合物と式(II)

【化13】



(式中、nは1~3の整数を表し、…は単結合もしくは二重結合を表し、Zは炭素、または窒素を表し、Arは水素、置換もしくは非置換のアリール、または複素環を表し、Bは酸素、置換もしくは非置換のアリール、または複素環を表す)で示される化合物と式(III)

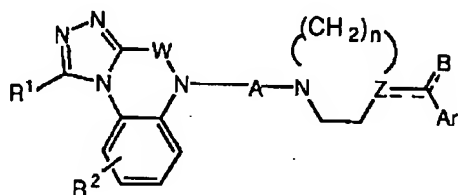
【化14】



(式中、XとX'は独立してヨウ素、臭素、または塩素

を表し、Aは直鎖もしくは分枝アルキレンを表す)で示される3種類の化合物を同一反応液中にて同時に反応を行うことを特徴とした抗炎症剤、抗アレルギー剤として有用な式(IV)

【化15】



(IV)

(式中、 R^1 、 R^2 、A、B、W、Z、Ar、 n 、 \cdots は前記と同じである)で示されるトリアゾロキノキサリン誘導体を製造する新規製造法に関する。

【0005】本発明中で記述した同時に反応を行うとは、式(I)と式(II)と式(III)で示される化合物を反応前に混合して反応を行うことを示す。この場合、式(I)と式(II)と式(III)で示される化合物をどの順番で混合してもよい。また、反応中には式(I)と式(II)と式(III)で示される3種類の化合物は常に反応している必要はなく、式(I)と式(II)、式(II)と式(III)あるいは式(I)と式(III)で示される化合物が反応した後に第三の成分が反応して式(IV)で示される化合物を与えてもよい。

【0006】本発明中で記述した式(I)で示される化合物の定義において、低級アルキルは炭素数が1から5であり直鎖もしくは分枝している。例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル等である。低級アルコキシは炭素数が1から5であり直鎖もしくは分枝している。例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ等である。置換もしくは非置換のアリールとは上記記載の炭素数が1から5の直鎖もしくは分枝低級アルキル、炭素数が1から5の直鎖もしくは分枝低級アルコキシ、臭素、塩素、フッ素、ジメチルアミノ基、またはジエチルアミノ基で置換された、もしくは非置換のアリールを意味する。ここでアリールとは炭素数が6から12の芳香族炭化水素である。置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のナフチルなどが例示される。好ましくはフェニル、ナフチル、o-トリル、m-トリル、p-トリル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,3-キシリル、2,4-キシリル、3,4-キシリル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-ジメチルアミノフェニルである。複素環は炭素数が1から8であり、酸素、窒素、または硫黄を合計1から3個含有している。ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、フリル、ピ

ロリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリルなどが例示され、好ましくは2-ピリジリル、3-ピリジリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニルである。シクロアルキルは炭素数が3から8であり直鎖もしくは分枝しており、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、4-メチルシクロヘキシル、2,6-ジメチルシクロヘキシルなどが例示される。好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。置換もしくは非置換のメチレンとは炭素数が1から5であり、置換メチレンとはメチルあるいはエチルにより置換されたメチレンを表す。メチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレンなどが例示され、好ましくはメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレンである。置換もしくは非置換のエチレンとは炭素数が2から10であり、置換エチレンとはメチルあるいはエチルにより置換されたエチレンを表す。エチレン、メチルエチレン、ジメチルエチレン、トリメチルエチレン、テトラメチルエチレン、エチルエチレン、ジエチルエチレン、トリエチルエチレン、テトラエチルエチレンなどが例示され、好ましくはエチレン、メチルエチレン、ジメチルエチレンである。ハロゲンとは臭素、塩素、またはフッ素を表す。

【0007】式(II)で示される化合物の定義において、置換もしくは非置換のアリール、複素環、低級アルキル、低級アルコキシの定義は式(I)で示される化合物の定義と同じである。

【0008】式(III)で示される化合物の定義において、Aの直鎖もしくは分枝アルキレンとは炭素数が1から9の直鎖もしくは分枝したアルキレンであり、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、1~3位の水素がメチルあるいはエチルにより置換されたトリメチレン、1~4位の水素がメチルあるいはエチルにより置換されたテトラメチレン、1~5位の水素がメチルあるいはエチルにより置換されたペンタメチレンなどが例示される。好ましくはエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレンである。

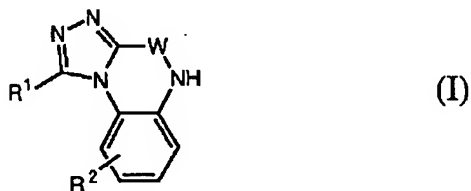
【0009】式(IV)で示される化合物において、 R^1 、 R^2 、Wの定義は式(I)で示される化合物の定義と同じであり、B、Z、Ar、 n 、 \cdots の定義は式(I)で示される化合物の定義と同じであり、Aの定義は式(III)で示される化合物の定義と同じである。式(V)で示される化合物において、 R^1 、 R^2 、Wの定義は式(I)で示される化合物の定義と同じであり、Aの定義は式(III)で示される化合物の定義と同じである。式(VI)で示される化合物において、B、Z、Ar、 n 、 \cdots の定義は式(II)で示される化合物の定義と同じであり、Aの定義は式(III)で示される化合物の定義と同じである。

【0010】本発明中の式(I)、式(II)、式(III)および式(IV)で示される化合物が1個またはそれ以上の不斎炭素原子を有する場合には、ラセミ体、ジアステレオ異性体及び、個々の光学異性体が存在し得るが、本発明にはそれら全てが包含される。

【0011】

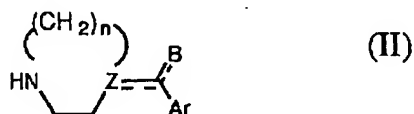
【発明の実施の形態】式(IV)で示される化合物の製造法について説明する。即ち、式(I)

【化16】



(式中、R¹、R²、Wは前記と同じである)で示される化合物と式(II)

【化17】



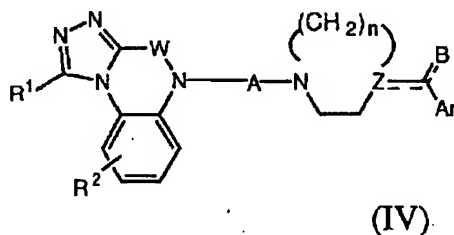
(式中、B、Z、Ar、n、…は前記と同じである)で示される化合物と式(III)

【化18】



(式中、X、X⁻、Aは前記と同じである)で示される3種類の化合物を溶媒非存在下あるいは溶媒中に溶解もしくはけん濁させ、塩基存在下に反応させて式(IV)

【化19】



(式中、R¹、R²、A、B、W、Z、Ar、n、…は前記と同じである)で示される化合物を得る。

【0012】本発明に用いられる溶媒は反応を進行させて式(IV)の化合物を与えるものならば特に限定されない。例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、n-ブチロニトリル、ヘキサメチルホスルアミド、N-メチルピロリドン、アセトン、2-ブタノン等である。好ましくはジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ヘキサメチルホスルアミドである。

【0013】塩基は反応を進行させて式(IV)の化合物を与えるものならば特に限定されない。例えば水素化ナトリウム、水素化カルシウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、リチウムアミド、カリウム t-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、メチルリチウム、ブチルリチウム、フェニルリチウム、臭化メチルマグネシウム、塩化フェニルマグネシウム、リチウムジイソプロピルアミド、塩化エチル亜鉛等である。好ましくはナトリウムアミド、リチウムアミド、カリウム t-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、n-ブチルリチウム、臭化メチルマグネシウムである。反応温度は反応を進行させて式(IV)の化合物を与える温度ならば特に限定されない。例えば-10℃から用いた溶媒の還流温度である。好ましくは10℃から80℃である。反応時間は反応を進行させて式(IV)の化合物を与える反応時間ならば特に限定されない。例えば5分から48時間である。好ましくは30分から12時間である。

【0014】このようにして得られた式(IV)で示される化合物は有機溶媒による洗浄、再結晶、クロマトグラフィーなど、それ自体公知の方法により反応混合物から分離・精製することができる。

【0015】式(II)で示される化合物はフリー塩基でも無機酸塩または有機酸塩などの塩としても用いることができる。無機酸塩とは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩などであり、有機酸塩とは酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、乳酸塩、フタル酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、リンゴ酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩などである。好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩である。

【0016】本発明に従えば、実施例1で示すように式(IV)で示される化合物を収率60~72%で製造することができる。本発明法は従来の製造法と比較して式(IV)で示される化合物の収率を大幅に向上させた。本方法は式(I)と式(II)と式(III)で示される化合物を同一反応液中にて同時に反応させて式(IV)で示される化合物を製造しており、従来法の式(I)あるいは式(II)で示される化合物から出発して中間体を単離した後に前工程とは異なる反応条件下に式(IV)で示される化合物を製造する製造方法とは概念的に全く異なる方法である。さらに、本発明法は式(I)あるいは式(II)で示される化合物から式(IV)で示される化合物に至る製造工程数を従来法と比較して短縮している。収率の向上は製造費用の削減に寄与し、製造工程の短縮は操作性の改善と人件費、設備費用、原材料費等の削減に寄与する。

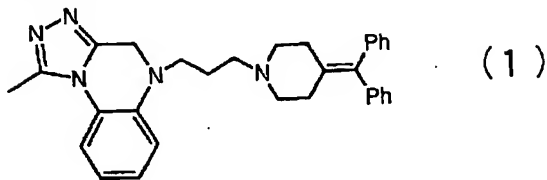
【0017】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。本発明は何等これらに限定されるものではない。

【0018】実施例1

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン-1-イル]プロピル] [1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン (1)

【化20】



2.26g の4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンと2.52g の4-ジフェニルメチレンピペリジンと1.59g の1-ブロモ-3-クロロプロパンを20mlのジメチルスルホキシドに溶解した。室温、窒素雰囲気下にて2.51g のカリウム *t*-ブトキシドを20mlのジメチルスルホキシドに溶解した溶液を先の溶液に2時間かけて滴下した。滴下後には室温にて1時間攪拌した。反応系に水を添加して、析出した結晶をろ過し、水洗浄した。乾燥後、4.47g の白色結晶を得た。高速液体クロマトグラフィーを用いて、この結晶の含量分析を行った。その結果、4.47g の白色結晶中には、3.42g の標題化合物(1)が含有されていた(72% 収率)。この白色結晶を50mlのアセトンを用いて洗浄した後に乾燥して、3.33g の標題化合物(1)を白色結晶として得た(70% 収率)。

【0019】mp:202-204°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2892, 1508, 1429, 1349, 746, 705

$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.45(1H, d, J=7.8), 7.29-7.25(4H, m), 7.22-7.16(3H, m), 7.12-7.10(4H, m), 6.97(1H, d, J=8.3), 6.90(1H, t, J=7.8), 4.42(2H, s), 3.43(2H, t, J=7.3), 2.78(3H, s), 2.60-2.38(10H, m), 1.88(2H, quint, J=6.9)

MS:476(M⁺)

【0020】実施例2

実施例1の標題化合物(1)を、以下の製造条件で製造した。

【0021】3.76g の4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンと5.03g の4-ジフェニルメチレンピペリジンと4.13g の1-クロロ-3-ヨードプロパンを40mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した。室温、窒素雰囲気下にて4.99g のカリウム *t*-ブトキシドを40mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した溶液を先の溶液に1時間かけて滴下した。滴下後には室温にて1時間攪拌した。反応系に水を添加して、析出した結晶をろ過し、水洗浄した。乾燥後、7.05g の淡黄色結晶を得た。この結晶を50mlのアセトンを用いて洗浄した後に乾燥して、6.24g の標題化合物(1)を白色結晶として得た(65% 収率)。

【0022】実施例3

実施例1の標題化合物(1)は、以下の製造条件で製造した。

【0023】0.94g の4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンと1.26g の4-ジフェニルメチレンピペリジンと1.04g の1-クロロ-3-ヨードプロパンを10mlのヘキサメチルホスホルアミドに溶解した。室温、窒素雰囲気下にて1.26g のカリウム *t*-ブトキシドを10mlのヘキサメチルホスホルアミドに溶解した溶液を先の溶液に2時間かけて滴下した。滴下後には室温にて1時間攪拌した。反応系に水を添加したが、結晶が析出しなかった。ジクロロメタンにより抽出した。分液したジクロロメタン溶液を濃縮して乾固後、カラムクロマトグラフィーにより精製して、1.58g の標題化合物(1)を白色結晶として得た(63% 収率)。

【0024】実施例4

実施例1の標題化合物(1)は、以下の製造条件でも製造することができる。2.26g の4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンと2.89g の4-ジフェニルメチレンピペリジン・塩酸塩と1.59g の1-ブロモ-3-クロロプロパンを20mlのジメチルスルホキシドにけん濁した。室温、窒素雰囲気下にて3.65g のカリウム *t*-ブトキシドを20mlのジメチルスルホキシドに溶解した溶液を先の溶液に4時間かけて滴下した。滴下後には室温にて1時間攪拌した。反応系に水を添加して、析出した結晶をろ過し、水ついで20mlのアセトンにより洗浄した。乾燥後、3.40g の標題化合物(1)を白色結晶として得た(71% 収率)。

【0025】実施例5

実施例1の標題化合物(1)を、以下の製造条件で製造した。

【0026】2.26g の4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンと2.52g の4-ジフェニルメチレンピペリジンと1.59g の1-ブロモ-3-クロロプロパンを20mlのジメチルスルホキシドに溶解した。室温、窒素雰囲気下にて13.4mlの*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.66M)を先の溶液に2時間かけて滴下した。滴下中に反応系は不均一化し、白濁液となった。滴下後には室温にて1時間攪拌した。反応系に水を添加して析出した結晶をろ過し、ついで20mlのアセトンにより洗浄した。乾燥後、2.82g の標題化合物(1)を白色結晶として得た(60% 収率)。

【0027】実施例6

実施例1の標題化合物(1)を、以下の製造条件で製造した。

【0028】2.26g の4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンと2.52g の4-ジフェニルメチレンピペリジンと1.59g の1-ブロモ-3-クロロプロパンを20mlのジメチルスルホキシドに溶解した。室温、窒素雰囲気下にて3.65g のナトリウムアミドを20mlのジメチルスルホキシドに溶解した溶液を先の溶液に2時間かけて滴下した。滴下後には室温にて1時間攪拌した。反応系に水を添加して析出した結晶をろ過し、つ

いで20mlのアセトンにより洗浄した。乾燥後、2.99gの標題化合物(1)を白色結晶として得た(64%収率)。

【0029】実施例7

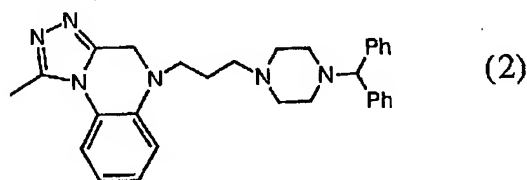
実施例1の標題化合物(1)を、以下の製造条件で製造を行った。

【0030】1.13gの4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンと1.26gの4-ジフェニルメチレンピペリジンと0.81gの1-ブromo-3-クロロプロパンを10mlのジメチルスルホキシドに溶解した。室温、窒素雰囲気下にて11.2mlの臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液(1.02M)を先の溶液に3時間かけて滴下した。滴下中に反応系は不均一化し、白濁液となった。滴下後には室温にて1時間攪拌した。反応系に水を添加して析出した結晶を濾過した。結晶を水洗浄後、20mlのアセトンにより洗浄した。乾燥後、1.46gの標題化合物(1)を白色結晶として得た(62%収率)。

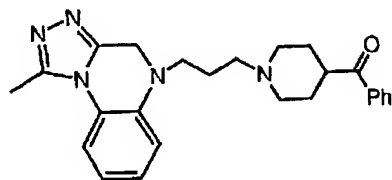
【0031】実施例8

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-(4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル)プロピル][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(2)

【化21】



(2)



(3)

2.26gの4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンと2.26gの4-ベンゾイルピペリジン・塩酸塩と1.59gの1-ブromo-3-クロロプロパンを20mlのジメチルスルホキシドに溶解した。室温、窒素雰囲気下にて3.59gのカリウムt-ブトキシドを20mlのジメチルスルホキシドに溶解した溶液を先の溶液に2時間かけて滴下した。滴下後には室温にて1時間攪拌した。反応系に水を添加して、ジクロロメタンで抽出した。カラムクロマトグラフィーにより精製して、2.91gの標題化合物(3)を白色固体として得た(70%収率)。

【0034】mp:72-73°C

元素分析: C₃₁H₂₉N₅O として

計算値: C, 72.26; H, 7.03; N, 16.85

測定値: C, 72.41; H, 7.17; N, 17.04

2.26gの4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンと2.55gの1-ジフェニルメチルピペラジンと1.59gの1-ブromo-3-クロロプロパンを20mlのジメチルスルホキシドに溶解した。室温、窒素雰囲気下にて2.51gのカリウムt-ブトキシドを20mlのジメチルスルホキシドに溶解した溶液を先の溶液に2時間かけて滴下した。滴下後には室温にて1時間攪拌した。反応系に水を添加して、析出した結晶を濾過し、水洗浄した。乾燥後、4.08gの淡黄色結晶を得た。20mlのアセトンを用いてこの結晶を洗浄して、2.95gの標題化合物(2)を淡黄色結晶として得た(63%収率)。

【0032】mp:175-185°C(分解)

IR(KBr) cm⁻¹: 1508, 1011, 746, 704

¹NMR(CDCl₃) δ: 7.46-7.41(5H, m), 7.27(4H, t, J=7.3), 7.17(3H, td, J=7.6, 1.4), 6.94(1H, d, J=8.3), 6.89(1H, t, J=7.8), 4.42(2H, s), 4.22(1H, s), 3.37(2H, t, J=7.3), 2.77(3H, s), 2.47(8H, brs), 1.83(2H, quint, J=6.9)

【0033】実施例9

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-(4-(ベンゾイル)ピペリジン-1-イル)プロピル][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(3)

【化22】

IR(KBr) cm⁻¹: 3451, 2928, 1710, 1686, 1560, 1504, 1433, 1267, 984, 748, 700

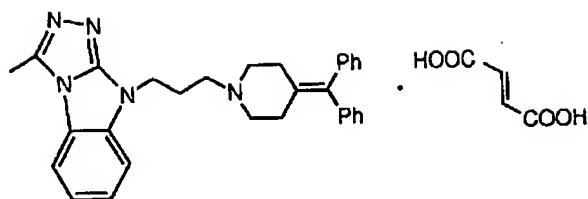
¹NMR(CDCl₃) δ: 7.95-7.92(2H, m), 7.58-7.54(1H, m), 7.47(3H, t, J=7.8), 7.35-7.22(1H, m), 6.99(1H, d, J=8.3), 6.90(1H, t, J=7.3), 4.44(2H, s), 3.41(2H, t, J=7.3), 3.30-3.29(1H, m), 2.99(2H, d, J=11.7), 2.77(3H, s), 2.43(2H, t, J=6.8), 2.13(2H, dt, J=10.7, 3.4), 1.90-1.82(6H, m)

MS: 415(M⁺)

【0035】実施例10

3-メチル-9-[3-(4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン-1-イル)プロピル]-9H[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ベンズイミダゾール・フマル酸塩(4)

【化23】



(4)

実施例1と同様にして、4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンの代わりに3-メチル-9H[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ベンズイミダゾールを用いて標題化合物(4)のフリー体を油状物質として得た後に、エタノール溶液中にてフマル酸と反応させて標題化合物(4)を無色固体として得た。

【0036】mp:103-106°C

元素分析: C₃₀H₃₁N₅ · C₄H₄O₄ · 0.75(H₂O) として

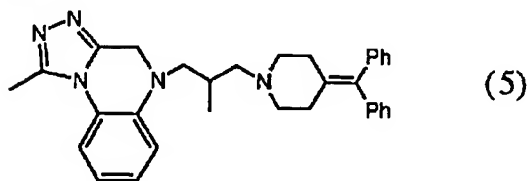
計算値: C, 69.08; H, 6.22; N, 11.85

測定値: C, 69.01; H, 6.16; N, 11.55

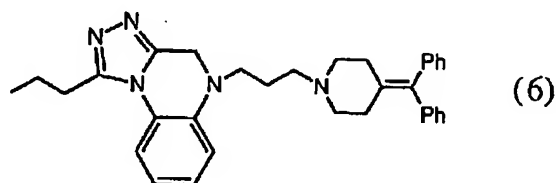
【0037】実施例11

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-(4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン)-1-イル]-2-メチルプロピル [1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(5)

【化24】



(5)



(6)

実施例1と同様にして、4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンの代わりに4,5-ジヒドロ-1-プロピル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンを用いて標題化合物(6)を無色固体として得た。

【0040】IR(KBr) cm⁻¹: 2946, 2810, 1557, 1502, 1473, 1009, 702

¹NMR(CDCl₃) δ: 7.43(1H, d, J=7.8), 7.29-7.12(11H, m), 6.97(1H, d, J=7.8), 6.89(1H, t, J=7.8), 4.43(2H, s), 3.40(2H, t, J=7.), 3.10(2H, q, J=6.8) 2.50-2.17(12H, m), 1.86(2H, quint, J=6.8), 1.47(3H, t, J=6.8)

MS: 504(M+H)⁺

【0041】実施例13

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-(4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチレン]ピペリジン-1-イル)プロピル] [1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(7)

実施例1と同様にして、1-ブromo-3-クロロプロパンの代わりに1-ブromo-3-クロロ-2-メチルプロパンを用いて標題化合物(5)を白色固体として得た。

【0038】元素分析: C₃₂H₃₃N₅ · 0.5(H₂O) として

計算値: C, 69.08; H, 6.22; N, 11.85

測定値: C, 69.01; H, 6.16; N, 11.55

¹NMR(CDCl₃) δ: 7.46(1H, d, J=7.9), 7.38-7.22(4H, m), 7.20-7.13(3H, m), 7.10-7.08(4H, m), 6.97(1H, t, J=8.3), 6.89(1H, t, J=7.8), 4.44(2H, s), 3.53(2H, d, J=6.8), 2.78(3H, s), 2.63-2.31(10H, m), 1.98(1H, m), 1.72(3H, d, J=6.9)

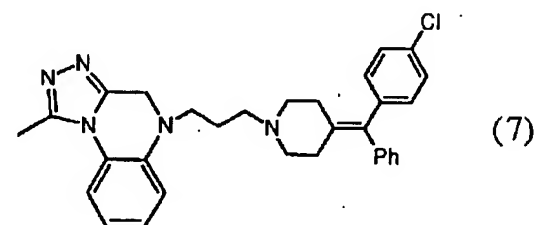
MS: 490(M+H)⁺

【0039】実施例12

4,5-ジヒドロ-1-プロピル-5-[3-(4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン-1-イル)プロピル] [1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(6)

【化25】

【化26】



(7)

実施例1と同様にして、4-(ジフェニルメチレン)ピペリジンの代わりに4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチレン]ピペリジンを用いて標題化合物(7)を淡黄色結晶として得た。

【0042】mp:165-167°C

元素分析: C₃₁H₃₂N₅Cl · 0.25(H₂O) として

計算値: C, 72.36; H, 6.37; N, 13.61; Cl, 6.89

測定値: C, 72.30; H, 6.32; N, 13.51; Cl, 6.85

IR(KBr) cm^{-1} : 2960, 1684, 1611, 1557, 1504, 1487, 1431, 756

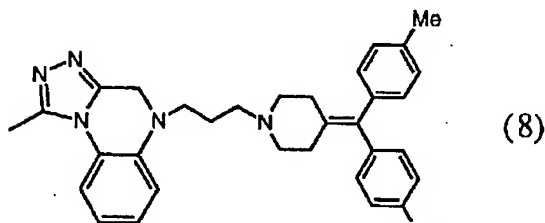
^1NMR (CDCl₃) δ : 7.46(1H, dd, J=7.8, 6.8), 7.31-7.20(7H, m), 7.10-7.04(3H, m), 6.97(1H, d, J=8.3), 6.91(1H, t, J=8.3), 4.44(2H, s), 3.41(2H, t, J=6.8), 2.77(3H, s), 2.55-2.38(10H, m), 1.87(2H, quint, J=6.8),

MS: 509(M⁺)

【0043】実施例14

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[4-[ビス(p-トリル)メチレン]ピペリジン-1-イル]プロピル] [1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン (8)

【化27】



実施例1と同様にして、4-ジフェニルメチレンピペリジンの代わりに4-[ビス(p-トリル)メチレン]ピペリジンを用いて標題化合物(8)を白色結晶として得た。

【0044】mp: 160-162°C

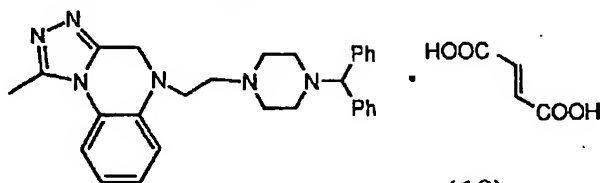
元素分析: C₃₃H₃₇N₅として

計算値: C, 78.69; H, 7.40; N, 13.90

測定値: C, 78.81; H, 7.15; N, 13.85

IR(KBr) cm^{-1} : 2952, 2798, 1611, 1551, 1510, 1468, 1429, 1350, 1282, 820, 745

^1NMR (CDCl₃) δ : 7.45(1H, dd, J=8.3, 1.5), 7.21(1H, t, J=8.3), 7.08(4H, d, J=7.8), 7.01-6.97(5H, m), 6.90(1H, t, J=8.3), 4.44(2H, s), 3.43(2H, t, J=7.3), 2.77(3H, s), 2.48-



実施例1と同様にして、4-ジフェニルメチレンピペリジンの代わりに1-ジフェニルメチルピペラジンをを用い、1-ブromo-3-クロロプロパンの代わりに1-ブromo-2-クロロエタンを用いて標題化合物(10)のフリー体を油状物として得た。このフリー体をエタノールに溶解し、フマル酸と反応させた。析出した結晶をろ過し、エタノールで洗浄した後に乾燥して、標題化合物(10)を淡黄色結晶として得た。

【0048】mp: 171-172°C

元素分析: C₂₉H₃₂N₆ · 1.25(C₄H₄O₄)として

計算値: C, 66.98; H, 6.12; N, 13.78

測定値: C, 66.88; H, 6.17; N, 13.51

IR(KBr) cm^{-1} : 1702, 1502, 1276, 984, 752, 648

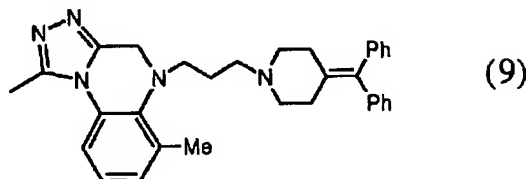
2.40(10H, m), 2.32(6H, s), 1.87(2H, quint, J=6.8)

MS: 504(M⁺)

【0045】実施例15

4,5-ジヒドロ-1,6-ジメチル-5-[3-[4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン-1-イル]プロピル] [1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン (9)

【化28】



実施例1と同様にして、4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンの代わりに4,5-ジヒドロ-1,6-ジメチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンを用いて標題化合物(9)を白色固体として得た。

【0046】元素分析: C₃₂H₃₅N₅ · 0.5(H₂O)として

計算値: C, 77.08; H, 7.28; N, 14.04

測定値: C, 77.12; H, 7.34; N, 13.86

^1NMR (CDCl₃) δ : 7.37(1H, dd, J=8.3, 1.5), 7.34-7.22(5H, m), 7.21-7.08(8H, m), 4.25(2H, s), 2.76(3H, s), 2.73(2H, t, J=6.8), 2.48-2.26(11H, m), 1.76(4H, m)

MS: 490(M⁺)

【0047】実施例16

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-[4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル]エチル] [1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン・フマル酸塩 (10)

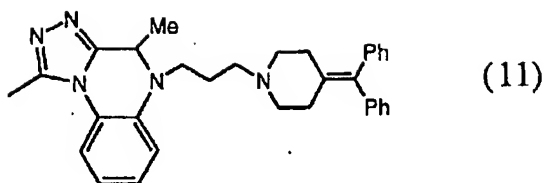
【化29】

^1NMR (CDCl₃) δ : 7.45(1H, dd, J=8.3, 1.5), 7.41(4H, m), 7.27(4H, t, J=7.3), 7.21(1H, m), 7.17(2H, t, J=7.3), 6.92-6.88(2H, m), 4.51(2H, s), 4.22(1H, s), 3.47(2H, t, J=6.8), 2.76(3H, s), 2.66(2H, t, J=6.8), 2.55(4H, brs), 2.42(4H, brs)

【0049】実施例17

4,5-ジヒドロ-1,4-ジメチル-5-[3-[4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン-1-イル]プロピル] [1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン (11)

【化30】



(11)

実施例1と同様にして、4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンの代わりに4,5-ジヒドロ-1,4-ジメチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンを用いて標題化合物(11)を無色固体として得た。

【0050】元素分析: C₃₂H₃₅N₅として

計算値: C, 78.49; H, 7.20; N, 14.30

測定値: C, 78.69; H, 7.37; N, 14.01

IR(KBr) cm⁻¹: 2930, 1553, 1502, 1468, 1429, 1350, 1282, 750, 704

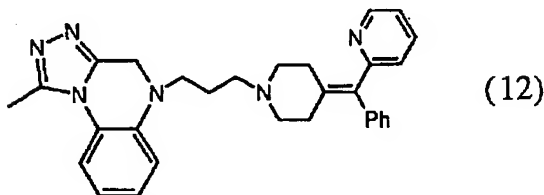
¹NMR(CDCl₃) δ: 7.46(1H, d, J=7.8), 7.29-7.25(4H, m), 7.22-7.16(4H, m), 7.12-7.10(3H, m), 6.93(1H, d, J=7.8), 6.90(1H, t, J=7.3), 4.88(1H, q, J=6.8), 3.57(1H, quint, J=6.8), 3.21(1H, quint, J=6.8), 2.78(3H, s), 2.47-2.40(10H, m), 1.84(2H, quint, J=6.8), 1.27(3H, d, J=6.9)

MS: 490(M⁺) +

【0051】実施例18

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[4-(フェニル(2-ピリジル)メチレン)ピペリジン-1-イル]プロピル][1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン(12)

【化31】



(12)

実施例1と同様にして、4-ジフェニルメチレンピペリジンの代わりに4-[フェニル(4-ピリジル)メチレン]ピペリジンを用いて標題化合物(12)を白色結晶として得た。

【0052】mp: 183-185°C

元素分析: C₃₀H₃₂N₆ · 0.25(H₂O)として

計算値: C, 74.89; H, 6.81; N, 17.47

測定値: C, 74.81; H, 6.75; N, 17.70

IR(KBr) cm⁻¹: 2907, 2894, 1584, 1508, 1451, 1429, 1134, 748, 702

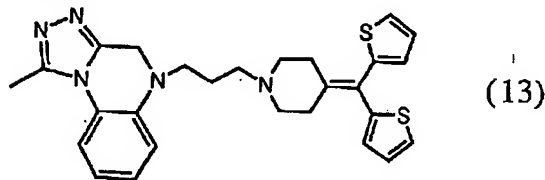
¹NMR(CDCl₃) δ: 8.60(1H, dd, J=5.5, 1.8), 7.60(1H, td, J=7.9, 1.8), 7.45(1H, dd, J=7.9, 1.8), 7.32-7.10(8H, m), 6.98(1H, d, J=7.3), 6.89(1H, t, J=6.7), 4.44(2H, s), 3.41(2H, t, J=6.7), 2.77(3H, s), 2.57-2.41(10H, m), 1.87(2H, quint, J=6.8)

MS: 476(M⁺)

【0053】実施例19

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[4-(ビス(2-チエニル)メチレン)ピペリジン-1-イル]プロピル][1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン(13)

【化32】



(13)

実施例1と同様にして、4-ジフェニルメチレンピペリジンの代わりに4-[ビス(2-チエニル)メチレン]ピペリジンを用いて標題化合物(13)を黄色結晶として得た。

【0054】mp: 175.5-178°C

元素分析: C₂₇H₂₉N₅S₂として

計算値: C, 66.50; H, 5.99; N, 14.36

測定値: C, 66.13; H, 6.07; N, 14.07

IR(KBr) cm⁻¹: 2952, 2806, 1506, 1429, 750, 704

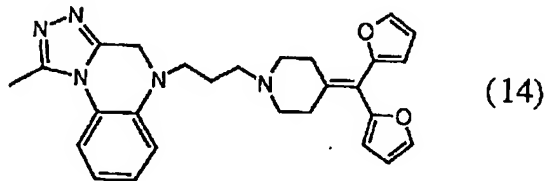
¹NMR(CDCl₃) δ: 7.46(1H, dd, J=8.3, 1.5), 7.25(2H, dd, J=5.4, 1.2), 7.21(1H, d, J=7.3), 6.99-6.95(3H, m), 6.85(1H, d, J=3.4), 4.44(2H, s), 3.41(2H, t, J=6.7), 2.77(3H, s), 2.59-2.32(10H, m), 1.86(2H, quint, J=6.8)

MS: 487(M⁺)

【0055】実施例20

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[4-(ビス(2-フリル)メチレン)ピペリジン-1-イル]プロピル][1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン(14)

【化33】



(14)

実施例1と同様にして、4-ジフェニルメチレンピペリジンの代わりに4-[ビス(2-フリル)メチレン]ピペリジンを用いて標題化合物(14)を黄色固体として得た。

【0056】元素分析: C₂₇H₂₉N₅O₂として

計算値: C, 71.19; H, 6.42; N, 15.37

測定値: C, 71.08; H, 6.22; N, 15.17

IR(KBr) cm⁻¹: 2952, 2902, 1555, 1508, 1429, 1348, 1288, 1152, 1013, 748

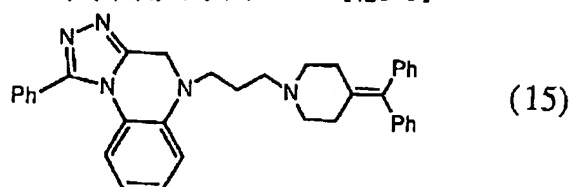
¹NMR(CDCl₃) δ: 7.47(1H, dd, J=7.8, 1.0), 7.40(2H, d, J=2.0), 7.24(1H, d, J=8.3), 6.99(1H, dd, J=8.3, 1.0), 6.94(1H, t, J=7.8), 6.40(2H, m), 6.15(2H, d, J=3.4), 4.42(2H, s), 3.45(2H, t, J=6.8), 2.78(3H, s), 2.75-2.52(10H, m), 2.05(2H, brs)

MS: 455(M⁺)

【0057】実施例21

4,5-ジヒドロ-1-フェニル-5-[3-[4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン-1-イル]プロピル][1,2,4]トリアゾ

ロ[4,3-a]キノキサリン(15)
【化34】



実施例1と同様にして4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンの代わりに4,5-ジヒドロ-1-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンを用いて標題化合物(15)を無色固体として得た。

【0058】元素分析: C₃₆H₃₅N₅として

計算値: C, 79.73; H, 6.50; N, 13.82

測定値: C, 79.51; H, 6.44; N, 13.77

IR(KBr) cm⁻¹: 2952, 2902, 1555, 1508, 1429, 1348, 1288, 1152, 1013, 748

¹H NMR(CDCl₃) δ: 7.70-7.41(5H, m), 7.47-7.40(3H, m), 7.24(1H, d, J=8.3), 6.99-6.94(2H, m), 6.44-6.31(2H, m), 6.12(2H, d, J=6.7), 4.42(2H, s), 3.44(2H, t, J=6.7), 2.78-2.4

4(10H, m), 1.78(2H, brs)

MS: 543(M+H)⁺

【0059】

【発明の効果】本発明の式(I)と式(II)と式(III)で示される化合物を同一反応液中にて同時に反応させて抗炎症剤、抗アレルギー剤等として有用なトリアゾロキノキサリン誘導体(IV)を製造する新規な製造法は従来の製造法と比較して、式(IV)で示される化合物の収率を大幅に向上させた。また、この新規な製造法は従来の製造法と比較して、製造工程を短縮させている。収率の向上と製造工程の短縮により製造費用の削減と操作性の改善が期待できる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

A61K 31/55

(C07D 487/04

241:40

249:08)

(C07D 487/04

235:30

249:08)

(C07D 487/04

243:14

249:08)

識別記号

ABF

庁内整理番号

FI

A61K 31/55

技術表示箇所

ABF